

Mecanismos celulares e moleculares da reativação de hipnozoíto de *Plasmodium vivax* em hepatócitos humanos

ODS 3

Lucas Tobias Rodrigues Maciel (Universidade de Taubaté)
Pedro Henrique Guimarães Mazulka (Universidade de Taubaté)
Lucas Augusto Medeiros de Souza (Universidade de Taubaté)
Rychelle Clayde Affonso Medeiros Queiroz (Universidade de Taubaté)

A malária é uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium* e segue como um grave problema de saúde pública global. Em 2023, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou 548 mil casos e 342 óbitos nas Américas, concentrados principalmente no Brasil, na Venezuela e na Colômbia. Entre as espécies que infectam humanos, *P. falciparum* e *P. vivax* são as mais relevantes. Este último se destaca pela formação de hipnozoítos, formas latentes que permanecem em hepatócitos por longos períodos e causam recaídas clínicas. A persistência desses estágios representa um dos principais obstáculos à eliminação da malária, pois os mecanismos celulares e moleculares que controlam sua latência e reativação na célula hospedeira ainda não são totalmente compreendidos. O presente estudo tem como objetivo apresentar uma visão geral dos mecanismos biológicos que conferem resiliência ao *Plasmodium vivax*, com ênfase na reativação da latência das formas hipnozoíticas em hepatócitos humanos. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. A busca bibliográfica utilizou as palavras-chave “malária”, *Plasmodium vivax*, “hipnozoítos”, “hepatócitos”, “single cell RNA” e “latência”. Foram incluídos estudos sobre interações parasita-hospedeiro, processos metabólicos e epigenéticos e perfis transcriptômicos da fase hepática do *P. vivax*, com ênfase nos hipnozoítos. Também foram considerados trabalhos com modelos *in vitro* utilizando hepatócitos humanos e modelos humanizados. A avaliação dos perfis transcriptômicos de hepatócitos infectados por *P. vivax*, realizada por sequenciamento de RNA de célula única (scRNA-seq), revelou que os hipnozoítos exibem heterogeneidade transcricional. Parte deles mantém baixos níveis de expressão de genes ligados à replicação e aumenta a produção de proteínas ligantes de RNA, enquanto outra parte inicia a expressão de marcadores de desenvolvimento, como LISP2, característicos do início do desenvolvimento esquizogônico. Paralelamente, o hepatócito sofre alterações expressivas em seu metabolismo, incluindo vias relacionadas à biossíntese lipídica, à síntese de colesterol e à resposta antioxidante, sugerindo que o microambiente hepático atua como regulador da latência e pode influenciar o destino do parasito. Em nível molecular, destaca-se a importância de vias

epigenéticas e metabólicas. Ensaio de quimiogenômica mostraram que a homeostase de acetil-CoA e a acetilação de histonas são cruciais para a manutenção da latência, e que a interferência nesses processos pode levar à morte ou à ativação do hipnozoíto. Além disso, mudanças no metabolismo de nucleotídeos parecem acompanhar a transição do estado latente, sugerindo que sinais metabólicos internos funcionam como gatilhos de ativação. Em modelos humanizados, observou-se a persistência de hipnozoítos viáveis, a formação de esquizontes derivados desses estágios e a eficácia dependente do tempo da primaquina, confirmando a complexidade das recaídas e a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Assim, os achados recentes apontam que a reativação resulta de uma interação dinâmica entre programas transcricionais/epigenéticos do protozoário e o estado metabólico do hepatócito. Apesar dos avanços, ainda não estão claramente definidos os gatilhos *in vivo* responsáveis por interromper a latência, embora fatores como estresse oxidativo, inflamação e variações metabólicas configurem-se como potenciais candidatos.

Palavras-chave: Malária; *Plasmodium vivax*; Hipnozoítos; Latência.